INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°69

BUSCA REALIZADA EM 10 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 20 ARTIGOS E 16 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *BÉLGICA, FRANÇA, REINO UNIDO E SUÍÇA*

Trata-se de uma revisão narrativa onde os autores, a partir de referências da literatura científica, apresentam informações sobre a virologia do SARS-CoV-2, bem como sobre a epidemiologia e imunologia relacionadas à COVID-19. Em seguida, são apresentadas as plataformas de desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 que estão sendo utilizadas pela CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*), uma parceria global que envolve organizações públicas, privadas, filantrópicas e sociedade civil, que têm como objetivo acelerar o desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas emergentes. São descritas as seguintes plataformas: plataforma de DNA com eletroporação (Inovio), plataforma de proteína recombinante (da Universidade de Queensland), duas plataformas de mRNA (Moderna e CureVac), plataforma com nanopartículas (Novavax – que se encontra em testes clínicos da fase I), plataforma de vetores virais, incluindo um vetor de sarampo (do Institut Pasteur/Themis – em testes pré-clínicos) e um vetor de adenovírus ChadOx1 (da Universidade de Oxford/AstraZeneca – em fase clínica I/II). São descritas ainda uma plataforma de vetor vivo de influenza atenuada (da Universidade de Hong Kong, em testes pré-clínicos), bem como plataformas de subunidades (Clover Biopharma, em testes pré-clínicos). Os autores destacam que a maioria dessas vacinas em desenvolvimento se baseiam na *spike protein viral*. Destacam ainda os principais processos a serem considerados para se desenvolver uma vacina, como a necessidade de definição de padrões biológicos (anticorpos), desenvolvimento e validação de métodos analíticos e de diagnóstico, definição de um modelo animal para ensaios pré-clínicos, estudos de modelagem epidemiológica, etc. Os autores concluem que, embora o desenvolvimento da vacina continue a uma velocidade sem precedentes, tais tecnologias não são esperadas em grandes volumes até 2021. Portanto, até este momento, alertam que será preciso se ater ao distanciamento social e, talvez, ao uso de anticorpos monoclonais como tratamento. Por fim, informam que é provável que novas ondas de infecções por SARS-CoV-2 ocorram, com amplitudes imprevisíveis, e destacam que as experiências com pandemias anteriores não são tranquilizadoras.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para se avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores não informam as estratégias utilizadas para selecionar os artigos incluídos nesta revisão. Apesar das informações relevantes sobre o desenvolvimento das vacinas em andamento, poucas foram as referências que embasam as recomendações feitas na discussão e conclusão do artigo.

VACINAS

OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nas últimas duas décadas, surtos de doenças infecciosas novas e reemergentes, particularmente causadas por vírus, levaram a um esforço internacional para desenvolver estratégias que abordassem pesquisa, testes clínicos e não clínicos, fabricação e avaliação regulatória que pode aumentar a

rapidez da assistência médica, desenvolvimento de contramedidas para controlar surtos e prevenir o ressurgimento dessas doenças. Mais recentemente, o surgimento de um novo coronavírus, SARS-CoV-2, e sua rápida disseminação (que resultou em uma pandemia global que, no final de abril de 2020, estava associada com quase 3,1 milhões de infecções confirmadas e 220.000 mortes) solicitou uma resposta sem precedentes das comunidades científicas e de saúde pública para o desenvolvimento de terapias e vacinas. Essa resposta rápida pode vir das vacinas de ácido nucleico (DNA ou RNA). Em comparação com abordagens mais estabelecidas para imunização usando injeção de patógenos vivos atenuados ou inativados, ou subunidades de proteínas desses patógenos, as abordagens baseadas em ácido nucleico oferecem várias vantagens para uma resposta rápida, incluindo adaptabilidade rápida, processos de fabricação mais simples, estabilidade física aprimorada e segurança robusta. A atual pandemia de COVID-19 proporcionará às plataformas de vacinas de ácido nucleico uma ótima oportunidade de demonstrar na prática o valor proposto como componentes-chave na rápida resposta ao controle de ameaças emergentes a doenças infecciosas. As Diretrizes da OMS relacionadas às vacinas de DNA devem facilitar as comunicações entre os desenvolvedores e as agências reguladoras, à medida que os candidatos a vacinas com ácido nucleico progridem para uma possível licença.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, 6 de 6 critérios foram atendidos. Até o momento, vacinas de ácido nucleico (DNA e RNA) estão sendo avaliadas clinicamente. Como o autor sugere, caso essa vacina apresente resultados positivos, poderá representar não somente o fim da pandemia da COVID-19, mas implicações de imunização para outras doenças infecciosas ainda sem vacinas.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ARÁBIA SAUDITA E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O objetivo deste estudo é comparar os efeitos colaterais da hidroxicloroquina (HCQ) ao placebo por meio de metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs). Dois autores pesquisaram independentemente os bancos de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Library para ECR com adultos comparando os eventos adversos (EAs) específicos da HCQ com placebo para qualquer indicação. As pesquisas e extrações de dados foram concluídas independentemente por dois autores até 19 de março de 2020. ECRs que não relataram EAs foram excluídos. O desfecho de interesse foi a frequência de EAs. A heterogeneidade (I^2) foi avaliada pelo teste Q de Cochran. A qualidade do estudo foi avaliada utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados. O processo identificou 713 artigos, e um total de nove ECR foram incluídos. Os estudos foram realizados em quatro continentes diferentes e incluíram pacientes com uma variedade de indicações. Esta metanálise incluiu um total de 916 pacientes, cuja média de idade foi superior a 60 anos em apenas um estudo. A duração da terapia foi ≥ 12 semanas e a dose diária de HCQ variou entre 200 e 400 mg/dia, exceto em um estudo, no qual também foram utilizadas doses de 800 mg/dia. A pigmentação da pele ocorreu significativamente mais com a HCQ do que com o placebo (Peto OR, 4,64; IC 95%, 1,13 a 19,00; p = 0,033; I^2 = 0%). Embora tenha havido um aumento numérico na taxa de EAs, não foram observadas diferenças estatisticamente

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

significativas na taxa de *rash* cutâneo (Peto OR, 1,11; IC95%, 0,3 a 3,77; p = 0,03; I^2 = 0%), EAs gastrointestinais (Peto OR, 1,43; IC 95%, 0,55 a 3,72; p = 0,46; I^2 = 15,17%), dor de cabeça (Peto OR, 1,94; IC 95%, 0,65 a 5,78; p = 0,23; I^2 = 9,99%), tontura (Peto OR, 1,32; IC 95%, 0,49 a 3,52; p = 0,58; I^2 = 0%), fadiga (Peto OR, 2,13; IC 95%, 0,76 a 5,98; p = 0,15; I^2 = 0%) ou EAs visuais (Peto OR, 1,61; IC 95%, 0,76 a 3,41; p = 0,22; I^2 = 0%). Nenhuma toxicidade cardíaca foi relatada nos estudos. Os autores concluem que os resultados desta metanálise devem ser interpretados com cautela. Apesar de terem observado um risco significativamente maior de pigmentação da pele em usuários de HCQ versus placebo, são necessários mais dados para avaliar a HCQ no contexto do tratamento para COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos. São limitações desta revisão: a falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão; a ausência de uma lista de estudos excluídos com justificativas para exclusão; os autores descreveram parcialmente na tabela os detalhes dos estudos incluídos, não contemplando os desfechos; e, apesar de terem verificado o risco de viés dos estudos individualmente, não fizeram a reflexão dos possíveis impactos sobre o desfecho de interesse. Os eventos observados nessa revisão devem ser considerados com cautela em relação ao tratamento da COVID-19 com hidroxicloroquina, pois na maioria dos estudos incluídos a indicação era para doença autoimune. Nesse tipo de patologia é comum eventos cutâneos associados à própria doença e o uso da hidroxicloroquina nos pacientes é prolongado diferentemente do que está sendo estudado para COVID-19 (curto prazo).

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA OU DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *INDONÉSIA*

Foi realizada revisão sistemática e metanálise para investigar a associação entre o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e os desfechos de pacientes hipertensos com COVID-19. O desfecho primário e o secundário foram mortalidade e COVID-19 grave, respectivamente. No total, 7410 pacientes foram incluídos em 15 estudos. A análise agrupada mostrou que o uso de IECA/BRA não se associou à mortalidade (OR 0,73 [0,38, 1,40], p = 0,34; E2: 81%) e gravidade (OR 1,03 [0,73, 1,45], p = 0,87; E2: 65%). A razão de possibilidades (OR) ajustada não mostrou risco/benefício associado ao uso de IECA/BRA em termos de mortalidade (OR 0,83 [0,54, 1,27], p = 0,38; I^2: 0%). A análise de subgrupos mostrou que o uso de BRA estava associado à redução da mortalidade (OR 0,51 [0,29, 0,90], p = 0,02; I^2: 22%), mas não ao subgrupo IECA (OR 0,68 [0,39, 1,17], p = 0,16; I^2: 0%). A meta-regressão mostrou que a associação entre uso de IECA/BRA e mortalidade em pacientes com COVID-19 não varia de acordo com o sexo (p = 0,104). A análise da qualidade da evidência pelo GRADE mostrou uma certeza muito baixa de evidência do efeito de IECA/BRA sobre a mortalidade e gravidade da doença. Os autores concluem que a administração de um inibidor do sistema renina-angiotensina não foi associada ao aumento da mortalidade ou gravidade da COVID-19 em pacientes com hipertensão. Especificamente, o uso de BRA e não IECA foi associado a menor mortalidade.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13 de 16 critérios foram atendidos. São limitações desta revisão: a falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão; a ausência de uma lista de estudos excluídos com justificativas para exclusão; a ausência da informação de financiamento dos estudos analisados.

CLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um estudo clínico para avaliar a eficácia e segurança da cloroquina (CQ) em pacientes hospitalizados com COVID-19. Foram incluídos 22 pacientes que foram randomizados em dois grupos: 10 pacientes, incluindo 3 casos graves e 7 moderados, foram tratados com 500 mg de cloroquina por via oral, duas vezes ao dia, por 10 dias; 12 pacientes, incluindo 5 casos graves e 7 casos moderados, foram tratados com 400/100 mg de lopinavir/ritonavir (L/R) por via oral,duas vezes ao dia, por 10 dias, como grupo controle. Os autores informam que, em comparação com o grupo L/R, as porcentagens de pacientes que se tornaram SARS-CoV-2 negativo no grupo CQ foi ligeiramente maior no dia 7, dia 10 e dia 14, sendo que estes resultados sugerem que a CQ tem uma pequena vantagem sobre o L/R. Quanto a melhora das lesões pulmonares, reportam que no dia 9, 6 pacientes (60%) no grupo CQ atingiram a depuração pulmonar, em comparação com 3 (25%) do grupo L/R. No dia 14, a taxa de incidência de melhora nos pulmões com base na tomografia computadorizada do grupo CQ mais do que duplicou em relação à do grupo L/R (RR: 2,21, IC 95%: 0,81–6,62). Quanto à segurança do tratamento, os autores reportam que durante o período de tratamento com CQ, 5 pacientes tiveram um total de 9 eventos adversos, incluindo vômito, dor abdominal, náusea, diarreia, erupção cutânea ou comichão, tosse e falta de ar. Não houve eventos adversos graves e nenhum paciente precisou ser retirado do tratamento devido efeitos adversos. Para investigar melhor a alteração da imunidade por meio da terapia, mediu-se a contagem de células T dos 10 pacientes no grupo CQ a cada 2 dias. As trajetórias das contagens de CD3 +, CD4 + e CD8 + mostraram que não houve diminuição significativa da contagem de células T durante o período de tratamento de 10 dias, indicando que o uso a curto prazo de cloroquina não teve efeito significativo na função imunológica de pacientes. Em suma, os autores afirmam que esses resultados sugerem que a CQ pode ser uma opção eficaz e barata entre muitas terapias propostas.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés incerto. O viés de seleção, performance e detecção e relato são incertos, pois não há menção alguma sobre o método utilizado para randomização ou se houve cegamento. O risco de atrito é baixo, pois não houve perda de dados. Outras fontes de viés não foram relatadas. Além disso, deve-se apontar o pequeno tamanho amostral e que os autores afirmam que esperam que este trabalho possa incentivar estudos randomizados em larga escala para avaliar completamente esse medicamento antigo contra a COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

TOCILIZUMABE

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A insuficiência respiratória na infecção por SARS-CoV-2 está relacionada à síndrome de liberação de citocinas (SLC), que geralmente resulta em necessidade de ventilação mecânica (VM). Nesta coorte, os autores investigaram o papel do tocilizumabe (TCZ) em pacientes com SARS-CoV-2. Para tal, foram utilizadas as concentrações de interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa, ferritina, lactato desidrogenase, dímero D e procalcitonina para avaliar a progressão da COVID-19, antes e após a terapia com TCZ. Os autores informaram que 112 pacientes foram avaliados entre 1/2/2020 e 31/5/2020. O TCZ (4 mg/kg/dia a cada 12h) foi administrado, seguido por metilprednisolona (60 mg 3x/dia, por 3 dias), em pacientes com necessidade > 3L de oxigênio e índice de gravidade da pneumonia (PSI) ≤ 130, com alterações na tomografia computadorizada. As concentrações sanguíneas de IL-6, proteína C reativa (PCR), ferritina, lactato desidrogenase (LDH), dímero D e procalcitonina foram monitoradas nos dias 0, 3 e 6 de terapia. As análises estatísticas foram realizadas com significância ≤ 0,05. Foram incluídos neste estudo 80/112 pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR (45 homens, 56,96%; 34 mulheres, 43,04%). A idade mediana foi de 63 (IIQ 51-72) anos. Sete pacientes morreram (8,75%) e nove pacientes necessitaram de VM (11,25%). As concentrações medianas de IL-6 antes da administração de TCZ (no dia 0) foram de 342,50 pg/mL (IIQ 78,25 – 666,25), em comparação com a administração de TCZ no dia 3, 563 pg/mL (IIQ 162 – 783) ($p < 0,00001$), refletindo um aumento significativo na concentração de IL-6 após o uso de TCZ. Contudo, houve uma queda na mediana para 545 pg/mL (IIQ 33,50 – 678,50) no dia 6, após o tratamento com TCZ (redução de 18 pontos em relação à mediana do dia 3), mas essa diferença não mostrou significância estatística (aumento ou diminuição) em comparação ao dia 3 ($p = 0,709$). Os autores informaram que os níveis de PCR, ferritina, LDH e dímero D foram reduzidos após a terapia com TCZ. Os autores concluíram que o uso precoce de TCZ pode reduzir a necessidade de VM (88,75% da população estudada não necessitou de VM) e diminuir os níveis de PCR, ferritina, LDH e dímero D. Informam que o uso sequencial de metilprednisolona por 72 horas parece potencializar o efeito e prolongar a supressão da tempestade de citocinas. Por fim, defendem que os níveis de IL-6 podem ser úteis como uma ferramenta prognóstica.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 0 de 11 critérios foram atendidos. Trata-se de uma coorte sem grupo controle; dessa forma, dois critérios não foram aplicados nesta avaliação. Não há informação sobre identificação de fatores de confusão, nem se estratégias para lidar com esses fatores foram utilizadas nas análises. Não foi informado se o acompanhamento dos pacientes foi completo, nem se houve perda de seguimento ou estratégias para lidar com essas possíveis perdas. São limitações importantes deste estudo: a falta de um grupo controle e a falta de acompanhamento dos pacientes a longo prazo (por exemplo, por 4 semanas). Por fim, a adição de esteroides (metilprednisolona) pode ter potencializado os efeitos do tocilizumabe, e uma vez que os efeitos separados desses fármacos não foram avaliados, há um viés sobre qual fármaco foi realmente eficaz.

PLASMA CONVALESCENTE

QUASE-EXPERIMENTAL \ TURQUIA

Ainda na ausência de uma vacina ou tratamento específico para a infecção por SARS-CoV-2, o objetivo deste estudo foi compartilhar a experiência clínica dos autores com a transfusão de plasma convalescente (PC) em pacientes com COVID-19 grave. O tratamento de PC foi realizado em 26 pacientes que estavam na UTI e com resultado de qRT-PCR positivo para infecção por SARS-CoV-2. O plasma convalescente foi coletado por aférese de doadores que estavam em pelo menos 14 dias após a completa recuperação da COVID-19 de estágio leve a moderado. Os títulos de anticorpos dos doadores foram avaliados antes da doação e todos apresentaram resultados negativos para ambos os testes de PCR, swab e sérico, para a COVID-19. Além do tratamento de suporte, hidroxicloroquina e azitromicina foram administradas em todos os pacientes e, em seguida, favipiravir. Os valores laboratoriais dos pacientes imediatamente antes da PC e após uma semana foram comparados neste estudo. Dos 26 pacientes, 8 eram do sexo feminino e 18 do sexo masculino. A idade média entre os pacientes foi de 67,4 ± 15,5 anos. Os achados de infiltração nos pulmões estavam presentes na tomografia computadorizada (TC) do tórax de todos os pacientes. Todos os pacientes receberam somente uma transfusão de PC. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos leucócitos, valores de neutrófilos, linfócitos, plaquetas, PCR, ferritina, LDH, ALT, AST, SO2 e bilirrubina total imediatamente antes e após 1 semana de PC. A concentração de hemoglobina foi significativamente menor depois da PC, provavelmente devido a anemia dilucional por causa da hidratação aplicada aos pacientes. Não foram observadas reações adversas graves após a transfusão de PC. O tempo de internação até a administração da PC foi de 13,87 ± 6,5 dias. Dos pacientes que precisaram de ventilação mecânica (17), 6 faleceram, enquanto que não houve falecimentos no grupo que não necessitou a ventilação mecânica (9 pacientes). Quando se compara os dados entre os pacientes que faleceram (6) e os que sobreviveram (20) no momento da admissão hospitalar, observou-se que a idade e os valores de linfócitos entre os grupos de pacientes apresentavam uma diferença significativa. Os pacientes que morreram apresentavam idade mais avançada (74,6 *vs.* 61,85, $p = 0,018$) e linfopenia mais grave (0,47 *vs.* 1,18, $p = 0,001$). Os autores sugerem que o PC parece ser eficaz para um melhor acompanhamento da Covid-19 quando administrado em pacientes graves e gravemente enfermos e pode reduzir a taxa de internação na UTI. Além disso, nos pacientes em estágio inicial da COVID-19 que não necessitam de ventilação mecânica, o tratamento com PC pode ser uma opção de tratamento.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies, 7 de 9 critérios foram contemplados. Não é claramente aparente o delineamento do estudo, pois os autores não descrevem a fonte dos dados dos participantes. Como os autores querem compartilhar os seus achados após a intervenção de PC, esse estudo foi classificado como quase-experimental. Não foi utilizado um grupo comparador. Há fatores de confusão quanto à intervenção do PC, pois outros medicamentos foram utilizados de forma concomitante.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASOS \ IRAQUE

Neste artigo, os autores relatam e discutem dois casos de pacientes com COVID-19 grave que responderam muito bem à terapia com plasma convalescente (PC), enquanto eram refratários às outras linhas de tratamento. No primeiro caso, um paciente do sexo masculino de 46 anos, hipertenso, com COVID-19 confirmada por RT-PCR, foi tratado com hidroxicloroquina (400 mg 2x/dia) e azitromicina (500 mg/dia). Apesar desse tratamento, a condição do paciente progrediu e no 2º dia, ele desenvolveu dispneia (frequência respiratória: 35 respirações/minuto) com saturação de oxigênio de 80% e febre de 39,5 C. O paciente foi submetido a oxigenoterapia não invasiva, e passou a receber meropenem (1 g 3x/dia), HCQ (400 mg 2x/dia), lopinavir/ritonavir (800/200 mg 2x/dia) e enoxaparina (4000 UI/dia). Após 3 dias, novamente o paciente não respondeu ao tratamento. Foi então administrado 200 ml de PC de um paciente previamente recuperado da COVID-19. O paciente começou a melhorar clinicamente, e 4 dias depois estava bastante estável, sem dispneia, com saturação de oxigênio de 95% e a radiografia de tórax parcialmente normalizada. Recebeu alta 16 dias após a admissão em uma condição saudável, sem sintomas da COVID-19. No segundo caso, um paciente do sexo masculino de 56 anos, também hipertenso, foi internado com sintomas semelhante a gripe, sendo tratado inicialmente com antibióticos e antitérmico. Seis dias após admissão, a condição clínica do paciente piorou, com dispneia, febre, tosse, taquicardia, hipóxia com crepitação bilateral difusa no exame torácico, e saturação de oxigênio de 80%. O paciente foi submetido a oxigenoterapia não invasiva, e passou a receber meropenem (1 g 3x/dia), oseltamivir (75 mg 2x/dia), lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2x/dia), HCQ (400 mg no 1º dia e 200 mg 2x/dia nos dias seguintes), enoxaparina (4000 UI/dia.), e acetaminofeno, caso necessário. Nos quatro dias subsequentes, apesar do tratamento, a condição clínica do paciente se agravou, com a saturação de oxigênio diminuindo para 70–80% com 10 L de oxigênio. O paciente recebeu 200 ml de PC, e 70h após a infusão, o paciente começou a melhorar, a febre e a dispneia diminuíram e a contagem de linfócitos foi normalizada. O paciente recebeu alta hospitalar 21 dias após a admissão com boa saúde. Os autores concluem que o plasma convalescente pode ser uma terapia eficaz para pacientes graves com COVID-19. Nenhum efeito adverso grave foi observado durante e após a transfusão. No entanto, a influência do tratamento de suporte e a resposta imune dos pacientes não puderam ser demonstradas. Por fim, os autores alertam que é necessário um estudo bem projetado para determinar a eficácia e segurança da terapia com PC em pacientes com COVID-19 grave.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*,6 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram parcialmente descritas. Apesar de descreverem que não houve eventos adversos graves após a transfusão de plasma convalescente, não há informação sobre possíveis eventos adversos relacionados às outras terapias recebidas pelos pacientes. Por fim, o artigo se classifica como uma série de casos, porém, os autores só descreveram 2 casos no artigo (relato de casos).

SECUQUINUMABE

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Nesse estudo, os autores relataram o caso de uma mulher de 61 anos que foi internada após um dia de febre, vômito e diarreia. A anamnese também revelou náusea intermitente por quase uma semana. A paciente tinha histórico de espondilite anquilosante datada de 11 anos e nos últimos 5 meses, ela tinha sido tratada com secuquinumabe com uma boa resposta clínica. Na admissão a temperatura corporal era de 38,3°C, pulmões revelaram estertores bilaterais nas zonas mais baixas. A auscultação do coração revelou taquicardia rítmica, sem ruídos cardíacos adicionais. Após ser hospitalizada, a paciente apresentou manifestações respiratórias. Tomografia computadorizada do tórax revelou opacidade pulmonar focal em vidro fosco. O diagnóstico de COVID-19 ocorreu por análise de RT-PCR. A paciente iniciou o tratamento com favipiravir (1600 mg duas vezes no primeiro dia, seguido de 600 mg duas vezes ao dia), oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia) e hidroxicloroquina (400 mg duas vezes no primeiro dia, seguido de 200 mg duas vezes ao dia). Nos primeiros cinco dias de internação a paciente ainda tinha febre. O tratamento com oseltamivir foi interrompido e enoxaparina sódica (60 mg por dia), prednisolona intravenosa (40 mg) e ranitidina (50 mg) foram administrados. Devido à alta taxa de IL-6 (13,0 pg/mL), a paciente recebeu uma dose única de 400 mg de tocilizumabe por infusão intravenosa. No quinto dia, o tratamento com favipiravir e hidroxicloroquina foram interrompidos. A paciente apresentou melhora clínica substancial logo após a terapia com tocilizumabe. Ela recebeu alta no 8º dia de internação. Sete semanas após a alta, a paciente retomou a terapia com secuquinumabe. Os autores concluem que o tratamento com secuquinumabe não deve ser interrompido em pacientes com doenças reumáticas, a menos que esses sejam diagnosticados com COVID-19. Após a recuperação, reumatologistas devem reavaliar os pacientes para definir a continuação da terapia.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram superficialmente descritas e os autores não mencionaram se houve eventos adversos durante o tratamento da paciente.

BARICITINIBE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se de um relato de caso sobre um homem de 71 anos, com insuficiência respiratória associada ao SARS-CoV-2, confirmado por RT-PCR, hospitalizado com febre, tosse e dispneia. A radiografia de tórax mostrou sinais de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e envolvimento intersticial médio-basal bilateral compatível com alterações inflamatórias e infecciosas. Marcadores inflamatórios na admissão mostraram PCR (proteína C reativa) 106 mg/L, PCT (procalcitonina) sob o limite inferior de detecção, hemoglobina 14,1 g/dL, contagem de plaquetas 153 × 105/mmc, linfócitos 1270 células/mmc (18%), DHL (lactato desidrogenase) 360 UI/L (limite superior normal ≤ 250 UI/L).

Foram realizados testes de citocinas plasmáticas, mostrando altos níveis de IL-6 (97,4 pg/mL), TNFα (25,9 pg/mL) e IL-8 (25,9 pg/mL) e as dosagens foram repetidas em um intervalo de 7 dias. Foram iniciadas aplicação de oxigênio com máscara de Venturi (FiO_2 a 40%) e terapia oral com lopinavir/ritonavir (800 mg/100 mg por dia), hidroxicloroquina (400 mg/dia) e azitromicina (500 mg/dia). O paciente também recebeu uma primeira dose de sarilumabe 400 mg por via intravenosa (*off label*) e segunda dose após 3 dias. Após 4 dias da primeira dose de sarilumabe, devido a um aumento da frequência respiratória, houve uma queda na saturação de oxigênio abaixo de 90% sem resposta ao aumento da suplementação de oxigênio, assim, ele foi transferido para a unidade de terapia intensiva (UTI), mas sem intubação. Não houve melhora das concentrações citocinas, em particular, de IL-6. Considerando a necessidade persistente de suplementação de oxigênio, a baixa razão PO_2/FiO_2 e a piora registrada em tomografia computadorizada, decidiu-se iniciar o baricitinibe oral (off label) como terapia de resgate, na dose de 4 mg por dia durante 2 semanas. Após, ele teve melhora progressiva dos parâmetros clínicos e não estava dispneico em ar ambiente. Os níveis de IL-6 foram significativamente reduzidos (14,4 pg/mL) em comparação com o início do tratamento com baricitinibe. O paciente completou a terapia com baricitinibe sem complicações. Ele não tinha mais febre ou outros sinais de infecção. Para os autores, este caso representa uma experiência de tratamento sequencial eficaz e segura para o tratamento de COVID-19. No entanto, esses dados devem ser confirmados em estudos com tamanho amostral maior e ensaios clínicos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram contemplados. Trata-se de um relato de caso bem descrito, cuja única limitação é a falta de informações a respeito das características demográficas do paciente.

INFLIXIMABE, TOCILIZUMABE, RITUXIMABE, IMUNOGLOBULINA, ESTEROIDES

SÉRIE DE CASOS \ *REINO UNIDO*

O objetivo do estudo multicêntrico foi descrever as características clínicas, tratamentos e desfechos de um grupo de crianças (≤ 18 anos) em terapia intensiva com síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporária associada à SARS-CoV-2 (PIMS-TS), durante um período de 40 dias. O Reino Unido define PIMS-TS como febre persistente, inflamação e evidência de disfunção de um ou vários órgãos em uma criança, com exclusão de qualquer outra causa microbiana, com ou sem evidência de PCR de SARS-CoV-2 por PCR. As informações foram coletadas rotineiramente pelos médicos da unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Todos os pacientes tiveram testes de SARS-CoV-2 realizados por RT-PCR. Foram identificados 78 casos de PIMS-TS em 21 de 23 UTIPs no Reino Unido. A idade média dos pacientes foi de 11 anos (IQR 8–14). O gênero masculino (52 [67%] de 78) e aqueles agrupados como minorias étnicas (61 [78%] de 78) tiveram maior representatividade no grupo estudado. Febre (78 [100%] pacientes), choque (68 [87%]), dor abdominal (48 [62%]), vômitos (49 [63%]) e diarreia (50 [64%]) foram os sintomas mais comuns. Os dados longitudinais

durante os primeiros 4 dias de internação mostraram uma redução em série da proteína C reativa (de 264 mg/L no dia 1 a 96 mg/L no dia 4), dímero D (4030 µg/L a 1659 µg/L) e ferritina (1042 µg/L a 757 µg/L), enquanto a contagem de linfócitos aumentou para mais de 1,0 x 10^9 células/L no dia 3 e a troponina aumentou ao longo de 4 dias (de 157 ng/mL a 358 ng/mL). Dos 78, 36 (46%) crianças foram ventiladas invasivamente. Uma variedade de terapias foi administrada: 59 (76%) receberam imunoglobulina intravenosa, 57 (73%) necessitaram de esteroides, 17 (22%) receberam agentes de imunomodulação biológica (oito receberam anakinra, sete receberam infliximabe, três receberam tocilizumabe e um recebeu rituximabe; e dois pacientes receberam dois biológicos). Uma criança foi tratada com terapia antiviral (remdesivir). Os autores concluem que uma proporção crescente de pacientes recebeu terapias imunomoduladoras durante o curso do período do estudo; no entanto, ainda não há evidências para apoiar qualquer tratamento específico, e os cuidados intensivos de suporte continuam sendo importantes. Evidências adicionais de ensaios clínicos e estudos de acompanhamento de longo prazo são cruciais para orientar a prática clínica.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 7 de 10 critérios foram atendidos. Não há informações se a inclusão dos casos foi consecutiva e completa, além dos desfechos dos pacientes que não foram relatados. Trata-se uma série de casos que avalia os dados dos pacientes por meio de estatística descritiva. Para os tratamentos citados não há descrição da posologia utilizada, tampouco o momento de início das terapias, relato de eventos adversos ou mesmo se a associação delas com a evolução clínica dos casos apresentados.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASOS \ *BAHREIN*

Trata-se de um relato de casos de cinco pacientes críticos com lesão pulmonar grave por COVID-19 que foram tratados com tocilizumabe. Todos os casos foram positivos para COVID-19 (PCR). Caso 1: homem de 95 anos com comorbidades recebeu hidroxicloroquina 200 mg 2x/dia, lopinavir/ritonavir 1x/dia, piperacilina/tazobactam 4x/dia. No quinto dia de admissão, ele recebeu uma infusão intravenosa única de 400 mg de tocilizumabe por meia hora. No dia seguinte teve melhora e o teste de PCR foi negativo no 4° dia após o tocilizumabe. Caso 2: homem de 54 anos com comorbidade, recebeu hidroxicloroquina oral 200 mg 2x/dia e injeção de ceftriaxona, que posteriormente foi substituída por piperacilina/tazobactam, além de duas doses de terapia plasmática. Sem melhora, foram administradas duas doses de tocilizumabe 400 mg. O paciente melhorou no dia 3 após o uso do tocilizumabe e a RT-PCR foi negativa para COVID-19 (dia 4). Caso 3: homem de 64 anos recebeu hidroxicloroquina oral 200 mg 2x/dia ao dia, juntamente com ceftriaxona, piperacilina/tazobactam, azitromicina, ribavirina, interferon peguilado (dose única recebida) e terapia plasmática (duas doses). Sem melhora, recebeu duas doses de 400 mg de tocilizumabe. O paciente melhorou no dia seguinte com um resultado negativo no teste COVID-19. Caso 4: homem de 37 anos, recebeu hidroxicloroquina oral 200 mg 2x/dia, ceftriaxona, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ribavirina, interferon peguilado

(dose única) e terapia plasmática (duas doses). Sem melhora, recebeu duas doses de 400 mg de tocilizumabe. Após a segunda dose de tocilizumabe, o paciente apresentou melhora e quatro dias depois foi considerado negativo para o teste COVID-19. Caso 5: homem de 59 anos, recebeu injeções de azitromicina, ceftriaxona, interferon, ribavirina e terapia plasmática. Sem melhora, ele recebeu duas doses de tocilizumabe 400 mg por via intravenosa. Inicialmente, apresentou melhora, entretanto, em seguida piorou. Um dia após a segunda dose da injeção de tocilizumabe, o teste nasofaríngeo para COVID-19 foi negativo. O paciente também teve hemocultura positiva (para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina). O paciente entrou em choque séptico com disfunção de múltiplos órgãos, indo à óbito no 16º dia de internação. Os autores concluem que o tocilizumabe parece promissor no tratamento de adultos gravemente enfermos com síndrome do desconforto respiratório agudo após a infecção por COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4 de 8 critérios foram atendidos. Como limitações metodológicas, observou-se que as características demográficas dos pacientes foram descritas superficialmente; para algumas intervenções foram descritas as posologias, mas para outras, não; eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes do tratamento proposto (tocilizumabe) não foram informados. Apesar dos autores concluírem que o tocilizumabe parece promissor no tratamento de adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19, não é possível basear-se neste estudo para tal afirmação, pois cada paciente utilizou outras terapias que ainda são consideradas experimentais para COVID-19. Este fato pode ter influenciado nos desfechos clínicos dos pacientes.

VENETOCLAX

SÉRIE DE CASOS \ ***ALEMANHA, SUÍÇA E HOLANDA***

Os autores descrevem uma série de casos a partir dos participantes que estavam no estudo GAIA/CLL13 e foram infectados com SARS-CoV-2. Os participantes são diagnosticados com leucemia linfocítica crônica (LLC). As infecções nessa doença são conhecidas por contribuírem na morbimortalidade devido à imunodeficiência inerente da doença. Entre março e abril, sete participantes, dentre os 926 do estudo GAIA/CLL13,desenvolveram a COVID-19. Um participante estava no braço da quimioterapia por imunossupressão (CIT) e seis participantes estavam no braço do medicamento experimental (venetoclax). A mediana da idade foi 61 anos (faixa 52–78) e os participantes tinham poucas comorbidades (mediana do escore CIRS: 2 [faixa 0–5], embora cinco participantes apresentaram fatores de risco adicionais (hipertensão, doenças respiratórias crônicas, doenças cardiovasculares) para COVID-19 grave. Todos os sete pacientes foram positivos para SARS-CoV-2 por PCR, *swabs* nasofaríngeos. Um dos participantes foi isolado para quarentena e seis (85,7%) foram hospitalizados. Destes hospitalizados, dois necessitaram de cuidados da UTI e um necessitou de ventilação mecânica. Dois participantes faleceram por conta da COVID-19; participante 4, 58 anos, estava em uso de ventilação mecânica por 52 dias e um participante de 78 anos que

foi contra a ventilação mecânica e foi tratado com o melhor suporte de cuidados. Em uma análise sobre as concentrações de imunoglobulinas antes e depois do tratamento, revelou uma deficiência na imunidade humoral substancial com uma anormal concentração de IgG (pré-tratamento) em seis participantes (85,7%). As falhas respiratórias mais graves foram observadas em pacientes que ainda estavam em tratamento (paciente 7) ou haviam interrompido o tratamento há 2 meses antes de ter a COVID-19 (paciente 4), o que poderia refletir uma deficiência imunológica mais grave durante o tratamento combinado em andamento. Os autores descrevem que esse relato é a primeira análise da COVID-19 em pacientes com LLC que receberam combinações de venetoclax e CIT como primeira linha de tratamento e inseridos em um grande estudo clínico, randomizado e controlado. A partir dessa análise, sugere-se um aumento da taxa da COVID-19, bem como um aumento da taxa de hospitalização em pacientes com a LLC, e que, apesar dos vários defeitos imunológicos associados à LLC, a maioria dos pacientes se recuperou da COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, foram contemplados 10 de 10 critérios. A descrição da série de casos foi bem conduzida e realizada de forma completa. Relatos de casos de participantes inseridos em estudos clínicos controlados tendem a possuir dados mais rastreáveis e completos.

FINGOLIMOD

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

O papel dos modificadores da doença em pacientes com desordens autoimunes durante a infecção do SARS-CoV-2 ainda é controverso. Por um lado, eles podem desenvolver formas mais graves da doença por terem uma resposta imunológica comprometida, mas por outro lado, algumas terapias agem como efeito protetor atenuando a tempestade de citocinas. O fingolimod (Cloridrato de Fingolimode – FNG) é utilizado como terapia imunológica em pacientes com esclerose múltipla. Os autores discorrem sobre um caso de um paciente que apresentou piora significante da COVID-19 e que foi observada uma associação temporal com a descontinuação desse medicamento. Homem, 57 anos, diagnosticado com esclerose múltipla recorrente-remitente desde 1996. A última pontuação da sua escala expandida do estado de capacidade foi 6.0. Na admissão hospitalar, na primeira semana de março, o paciente relatou dor nas costas, mal-estar e temperatura de 38°C foi registrada. Em exame laboratorial, apresentou proteína C reativa (PCR) elevada (12,83 mg/dL – normalidade < 0,50) e linfopenia (500/µL). Em radiografia de tórax, não apresentou alterações. O teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 foi positivo e foi iniciada a administração de hidroxicloroquina por 7 dias. O FNG foi mantido e durante as três semanas seguintes o paciente apresentou febre intermitente, mas sem complicações respiratórias e exames de imagens normais. Devido ao risco de instabilidade da coluna vertebral, ele foi submetido a uma cirurgia nas costas em 18 de abril, sem complicações. Após dois dias, o FNG foi descontinuado devido à baixa contagem de linfócitos (100/µL). Após uma semana da descontinuação, a contagem de linfócitos aumentou (800/µL) e desenvolveu febre e dispneia, necessitando de oxigênio via cânula nasal. Em nova radiografia, mostrou infiltrações bilaterais e a pO_2

foi de 70 mmHg e pCO_2 foi de 36 mmHg. Outras etiologias infecciosas foram descartadas e o exame de PCR para SARS-CoV-2 permaneceu positivo. Foi prescrito metilprednisolona (80mg/dia) por uma semana. O paciente melhorou progressivamente durante a semana seguinte e não necessitou mais de suplementação de oxigênio, mas persistiu com radiografia torácica anormal e PCR nasofaríngeo positivo. O FNG foi reiniciado após a redução da metilprednisolona, sem maiores complicações. Concluiu-se que após a descontinuação do FNG, devido a linfopenia grave, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória e pneumonia bilateral com sinais de síndrome de hiperinflamação, desta forma os autores sugerem que a descontinuação do fingolimod durante a COVID-19 poderia implicar num agravamento da infecção por SARS-CoV-2.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram contemplados. A descrição dos relatos foi bem conduzida. Um das fragilidades observadas foi a ausências das doses administradas no paciente, bem como o registro do relato de caso também após a retomada do uso de FNG e a negativação do teste RT-PCR para SARS-CoV-2.

LÍTIO

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se do relato de dois casos de pessoas que tiveram intoxicação por lítio ao mesmo tempo em que estavam com COVID-19. O primeiro é de uma mulher de 67 anos com antecedentes médicos de transtorno esquizoafetivo, diabetes mellitus, hipertensão e hiperlipidemia, e que foi levada à clínica de saúde mental por sua filha devido a alterações de comportamento. Seus medicamentos incluíam lítio 600 mg por dia, quetiapina 400 mg duas vezes ao dia, insulina, empagliflozina, metformina, sitagliptina, atorvastatina, irbesartan e aspirina. No exame, ela tinha discurso ininteligível e estava desorientada quanto ao tempo, lugar e pessoa. Um swab nasofaríngeo para o teste de reação em cadeia da polimerase por SARS-CoV-2 foi realizado e retornou positivo, além de apresentar alterações bioquímicas e infiltrados pulmonares irregulares bilaterais. Ela foi internada devido a pneumonia por COVID-19, lesão renal aguda (LRA) e toxicidade por lítio. No primeiro dia de internação, ela recebeu um total de quatro litros de solução salina intravenosa normal para o tratamento de intoxicação por lítio e LRA, além de hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19, conforme protocolo do hospital; no entanto, seu curso hospitalar foi complicado com insuficiência respiratória aguda e acabou morrendo no dia 4 da admissão. O segundo caso é de um homem de 18 anos com antecedentes médicos de transtorno bipolar, transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, hipotireoidismo e asma persistente leve, e que foi levado ao departamento de emergência por sua mãe devido a alteração da consciência. Sua mãe também relatou que ele teve febre, congestão nasal e tosse por sete dias. Sua medicação atual incluía 450 mg de lítio duas vezes ao dia, clozapina 100 mg ao dia e levotiroxina. Um swab nasofaríngeo para o teste de PCR para SARS-CoV-2 retornou positivo. Ele foi internado em unidade de terapia intensiva pediátrica devido a infecção por COVID-19, LRA e toxicidade por lítio. Solução salina intravenosa foi administrada para o tratamento de intoxicação por lítio e LRA, mas não recebeu nenhuma medicação para a COVID-19. Como seus sintomas eram

leves, esta se resolveu sozinha em poucos dias. Os autores concluem que pacientes com doença psiquiátrica e em uso de lítio podem ter características clínicas e resultados semelhantes da COVID-19 em comparação com aqueles sem, sendo que a intoxicação por lítio é comum em pacientes com doença aguda. Mais pesquisas são necessárias para determinar a associação entre toxicidade de lítio e infecção por COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4 de 6 critérios foram contemplados. Deve-se ressaltar que esses relatos de caso não se referem ao tratamento da COVID-19 per se, mas de intoxicação por lítio em pacientes psiquiátricos que tiveram infecção por SARS-CoV-2 concomitantemente. Assim, como limitação, aponta-se que eventos adversos não foram mencionados e os tratamentos oferecidos foram pobremente descritos.

VITAMINA D

REVISÃO NARRATIVA \ *BANGLADESH*

Nesta revisão, os autores discutem os possíveis papéis da vitamina D na redução do risco e gravidade da COVID-19 e outras infecções agudas do trato respiratório. Além disso, este estudo determinou a correlação dos níveis de vitamina D com o número de casos e mortes por COVID-19 em 20 países europeus, a partir de 20 de maio de 2020. Os autores informam que uma correlação negativa significativa (p = 0,033) foi observada entre os níveis médios de vitamina D e os casos de COVID-19 por milhão de habitantes nos países europeus. No entanto, a correlação da vitamina D com a morte por COVID-19 nesses países não foi significativa. Nos ensaios clínicos randomizados e na metanálise, a suplementação de vitamina D demonstrou ter efeitos protetores contra infecções do trato respiratório; portanto, pessoas com maior risco de deficiência de vitamina D durante essa pandemia global devem considerar tomar suplementos de vitamina D para manter a circulação 25 (OH) D nos níveis ótimos (75–125 nmol/L). Alguns estudos retrospectivos demonstraram uma correlação entre o status da vitamina D e a gravidade e mortalidade da COVID-19, enquanto outros estudos não encontraram a correlação quando as variáveis de confusão são ajustadas. Contudo, os autores alertam que não há evidências suficientes sobre a associação entre os níveis de vitamina D e a gravidade e mortalidade da COVID-19. Portanto, defendem que ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte em larga escala são necessários para testar esta hipótese.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para se avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de uma extensa revisão da literatura sobre o papel da vitamina D na COVID-19. Considera-se que as discussões dos autores estão coerentes com as referências apresentadas. Contudo, foi observado que os autores não mencionam as estratégias utilizadas para selecionar os artigos incluídos nesta revisão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL

IVERMECTINA

OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, BRASIL E AUSTRÁLIA*

Nesse editorial, os responsáveis pela revista científica *Antiviral Research*, demonstram preocupação em relação à publicação de Caly *et al.* sobre o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19. No estudo, Caly *et al.* demonstraram que a ivermectina inibe a replicação do SARS-CoV-2 em cultura celular. Apesar da conclusão cautelosa dos autores de que a ivermectina merece mais investigações quanto a possíveis benefícios em humanos, o artigo despertou grande interesse em sites médicos, que frequentemente descrevem incorretamente o medicamento como tratamento ou cura da COVID-19. Essas declarações inadequadas levaram a um alerta da FDA dos Estados Unidos de que a ivermectina não deve ser usada como terapia da COVID-19. Além disso, a revista recebeu duas cartas ao editor. Na primeira carta, os autores afirmam que a ivermectina é um dos medicamentos mais importantes da humanidade e é amplamente utilizada em 5 doenças tropicais negligenciadas em doses orais únicas de 150 a 200 µg/kg, contudo, simulações demonstraram que a dose de ivermectina para inibir SARS-CoV-2 excederia a dose mais alta dessa terapia (200 µg/kg – tratamento da estrongiloidíase) em no mínimo nove vezes. A segunda carta segue a mesma linha de preocupação, e relata que essa alta concentração de ivermectina para tratamento da COVID-19 poderia provocar importantes efeitos adversos. Caly *et al.*, em respostas às cartas, dizem estar de acordo, mas apontam que os autores das cartas não abordaram o mecanismo de ação da ivermectina. Essa terapia teria como alvo uma proteína hospedeira importante no transporte intracelular, o que poderia reduzir a carga viral mesmo em uma quantidade modesta, permitindo que o sistema imunológico do corpo comece a montar a resposta antiviral completa antes que a infecção assuma o controle. Por fim, Caly *et al.* afirmam que sob nenhuma circunstância a automedicação com ivermectina deve ser considerada sem a orientação de um médico qualificado.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, 6 de 6 critérios foram atendidos. Os autores do editorial relatam que as cartas ao editor e a resposta de Clay *et al.* não foram avaliadas por pares. Ademais, faz-se necessário pontuar que mais estudos sobre essa terapia são necessários para afirmar sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.

IVERMECTINA

OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Caly *et al.* relataram recentemente que a ivermectina é um potente inibidor de SARS-CoV-2 *in vitro*. Eles relataram uma redução 5.000 vezes no RNA de SARS-CoV-2 em comparação com os controles, após infecção de células Vero/hSLAM incubadas por 48 horas com 5 ?M de ivermectina. A concentração de inibição 50% de SARS-CoV-2, foi calculada em aproximadamente 2,5 µM. Essas concentrações são equivalentes a 4.370 e 2.190 ng/mL, respectivamente, notavelmente 50 a 100 vezes a concentração máxima alcançada no plasma após dose única de 200 µg/kg (14 mg em um adulto de 70 kg), comumente

usada para o controle de oncocercose. Estudos farmacocinéticos em voluntários saudáveis sugeriram que dose única de até 120 mg de ivermectina poderia ser segura e bem tolerada, contudo, essa dose é 10 vezes maior do que as doses aprovadas pelo FDA dos Estados Unidos. Segundo os autores, esses achados podem parecer desencorajar o acompanhamento ensaios clínicos com ivermectina. No entanto, algum efeito *in vivo* pode ser possível, mesmo que concentrações eficazes *in vitro* sejam fisiologicamente inatingíveis. A descoberta da atividade da ivermectina contra SARS-CoV-2 dá motivos para esperança, mas seu uso *off-label* e compassivo requer considerações cuidadosas de risco-benefício, especialmente em pacientes gravemente enfermos. Ensaios clínicos bem conduzidos devem ser considerados para validar o impacto do uso precoce de ivermectina no tratamento da COVID-19.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6 de 6 critérios foram atendidos. Em análise crítica, trata-se de uma discussão importante a respeito da continuação ou não de estudos com a ivermectina no tratamento da COVID-19.

ADJUVANTES DE VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

São inúmeros os esforços para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a infecção do SARS-CoV-2. A efetividade de uma vacina é refletida na sua capacidade de induzir altos títulos de anticorpos neutralizantes para impedir que o vírus se ligue aos receptores da célula hospedeira e esses títulos devem estar em concentrações suficientes para proteção e induzidos por pequenas quantidades de antígenos. Desta forma, para que alcance a sua efetividade, uma vacina pode exigir que seja administrada em doses múltiplas ou que sejam acrescentadas moléculas imunoestimuladoras. Os autores descrevem neste artigo de revisão os resultados experimentais de estudos de adjuvantes de vacina com coronavírus similares ao SARS-CoV-2 que podem fornecer um conhecimento prévio a ser utilizado, sobre perfil de segurança e eficácia, a fim de escolher um adjuvante apropriado para a compor a vacina contra SARS-CoV-2. Além disso, foi discutido o progresso do desenvolvimento de adjuvantes das vacinas, que ajudam a obter uma resposta imune robusta, podendo reduzir a quantidade de antígenos. Os adjuvantes discutidos nesta revisão são: 1) hidróxido de alumínio;2) MF59; 3) Montanide ISA-51; 4) AS01B and AS03A; 5) Delta inulin (Advax™);6)Agonistas de TLRs;7) rOv-ASP-1; 8) Protollin. A potencialização dependente de anticorpos (ADE) ou aprimoramento imune ocorre quando um vírus obtém acesso às células imunes aderido aos anticorpos, levando a um aumento na infectividade e virulência. Uma vez dentro das células, que não são o alvo usual, os vírus se multiplicam e liberam suas progênies, infectando mais células. Sobre as moléculas em desenvolvimento, a candidata a vacina da Universidade de Oxford, ChAdOx1 nCoV-19, que codifica a proteína S do SARS-CoV-2, tem como resultado a proteção dos macacos *Rhesus* quanto ao desenvolvimento da pneumonia, assim como reduziu significativamente as cargas virais no lavado bronco alveolar e não causou a doença em macacos vacinados. Os autores referem também sobre estudos de vacinas inativadas para SARS e MERS, isoladamente ou com adjuvantes, que tiveram como causa o fenômeno ADE, no entanto não têm evidências de que esse mesmo fenômeno acontecerá com a vacina para SARS-CoV-2.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura geral, observou-se que a descrição dos adjuvantes pelos autores foi realizada de forma ampla e detalhada. Muitas das experiências descritas são de estudos experimentais de MERS e SARS e que a partir desse conhecimento prévio, poderá acelerar o desenvolvimento das vacinas para a COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ ITÁLIA

Trata-se de um artigo de opinião, no qual os autores tecem comentários e fazem sugestões do uso de hidroxicloroquina (HCQ) baseado no estudo publicado por Yao *et al.*, no qual observaram redução da replicação viral do SARS-CoV-2, *in vitro*. Assim, sugerem que estratégias preventivas sejam postas em prática para aqueles expostos acidentalmente a SARS-CoV-2, como profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para evitar a transmissão viral, assim como ocorre na exposição a outros agentes virais, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os autores mencionam que a HCQ, os inibidores de protease do HIV (particularmente o lopinavir), a ribavirina e o remdesivir são os medicamentos mais promissores propostos para o tratamento da COVID-19, mas atualmente nenhum medicamento foi proposto para profilaxia pós-exposição ou pré-exposição para aqueles expostos acidentalmente à SARS-CoV-2. Contudo, afirmam que o perfil de efetividade da HCQ, sua capacidade de inibir a replicação viral pulmonar por um período de 10 dias (após um ciclo de terapia de 5 dias) e o conhecimento em termos de segurança decorrentes do seu uso na profilaxia da malária e doenças reumatológicas levam à recomendação de seu uso de pré-exposição ou pós-exposição para aqueles que realizam procedimentos com alto risco de difusão viral em pacientes com pneumonia por COVID-19.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 3 de 6 critérios foram contemplados. Como limitações deve-se apontar que não está claro se os autores são *experts* do assunto, não há uma profunda discussão de pontos distintos da literatura científica e não está claro a qual população a sugestão se refere (se a profissionais de saúde ou à população em geral).

REFERÊNCIAS

1. Baay M, Lina B, Fontanet A, *et al.* **SARS-CoV-2: Virology, epidemiology, immunology and vaccine development**. Biologicals, https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.06.005
2. Beasley DWC. **New international guidance on quality, safety and efficacy of DNA vaccines**. npj Vaccines (2020) 5:53. Doi: https://doi.org/10.1038/s41541-020-0199-0
3. Eljaaly K, Alireza KH, Alshehri S, Al-Tawfiq JA. **Hydroxychloroquine safety: A meta-analysis of randomized controlled trials**. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020. Disponpivel em: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101812.
4. Pranata R, Permana H, Huang I, Lim MA, Soetedjo NNM, Supriyadi R, *et al.* **The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis**. Diabetes Metab Syndr. 2020 Jun 27;14(5):983-990. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.047.
5. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, *et al.* **Treating COVID-19 with Chloroquine**. J Mol Cell Biol. 2020 May 18;12(4):322-325. doi: 10.1093/jmcb/mjaa014.
6. Antony S J, Davis M A, Davis M G, *et al.* **Early use of tocilizumab in the prevention of adult respiratory failure in SARS-CoV-2 infections and the utilization of interleukin-6 levels in the management**. doi: 10.1002/jmv.26288.
7. Erkurt MA, Sarici A, Berber İ, Kuku İ, Kaya E, Özgül M. **Life-saving effect of convalescent plasma treatment in covid-19 disease: Clinical trial from eastern Anatolia**. Transfus Apher Sci [Internet]. 2020;102867. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050220301725
8. Abdullah HM, *et al.* **Severe refractory COVID-19 patients responding to convalescent plasma; A case series**. Annals of Medicine and Surgery 56 (2020) 125–127. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.018
9. Benlidayi IC, Kurtaran B, Tirasci E, Guzel R. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review**. Rheumatology International. Doi: https://doi.org/10.1007/s00296-020-04635-z
10. Cingolani AM, Tummolo G, Montemurro E, Gremes L, Larosa MC, Cipriani G, *et al.* **Baricitinib as rescue therapy in a patient with COVID-19 with no complete response to sarilumab**. ResearchGate. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s15010-020-01476-7.
11. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, *et al.* **Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study**. The Lancet Child & Adolescent Health; 2020; 0(0). Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7
12. ElSeirafi MM, Hasan HMSN, Sridharan K, Zamoori A, Alkhawaja S, Pasha SAA. **Efficacy and safety of tocilizumab in critically ill adults with COVID-19 infection in Bahrain: A report of 5 cases**. Respiratory Medicine Case Reports. 2020; 30. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101139.
13. Fürstenau M, Langerbeins P, De Silva N, Fink AM, Robrecht S, von Tresckow J, *et al.* **COVID-19 among fit patients with CLL treated with venetoclax-based combinations**. Leukemia [Internet]. 2020; Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0941-7

14. Gomez-Mayordomo V, Montero-Escribano P, Matías-Guiu JA, González-García N, Porta-Etessam J, Matías-Guiu J. **Clinical exacerbation of SARS-CoV2 infection after fingolimod withdrawal**. J Med Virol [Internet]. 2020 Jul 9;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.26279
15. Suwanwongse K e Shabarek N. **Lithium Toxicity in Two Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients**. Cureus. 2020 May 31;12(5):e8384. doi: 10.7759/cureus.8384.
16. Nurshad Ali. **Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity**. Journal of Infection and Public Health (2020). https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021
17. Bray M, Rayner C, Noël F, *et al.* **Ivermectin and COVID-19: a report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses**. Antiviral Research, https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805
18. Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, *et al.* **Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency**. Am. J. Trop. Med. Hyg., 00(0), 2020, pp. 1–2. Doi:10.4269/ajtmh.20-0271
19. Gupta T, Gupta SK. **Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses**. Int Immunopharmacol [Internet]. 2020;86(May):106717. Available from: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717
20. Pagliano P, Piazza O, De Caro F, Ascione T, Filippelli A. **Is Hydroxychloroquine a possible post-exposure prophylaxis drug to limit the transmission to health care workers exposed to COVID19? Clin Infect Dis**. 2020 Mar 24:ciaa320. doi: 10.1093/cid/ciaa320.
21. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: 13 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04467151/EUA	Imunoterapia	Plasma anti-SARS-CoV-2 plasma	Placebo	Ainda não recrutando	10/07/2020	Kashif Khan; University of Southern California
2	NCT04467047/Brasil	Terapia celular	Infusão de células-tronco mesenquimais	Sem comparador	Ainda não recrutando	10/07/2020	Hospital de Clinicas de Porto Alegre
3	NCT04463472/Japão	Vacina	Vacina de DNA COVID-19 (AG0301-COVID19) em escalonamento de doses	Sem comparador	Recrutando	09/07/2020	AnGes, Inc.; Japan Agency for Medical Research and Development
4	NCT04464395/EUA	Anticorpo monoclonal	CPI-006 em escalonamento de doses	Sem comparador	Recrutando	09/07/2020	Corvus Pharmaceuticals, Inc.
5	NCT04464408/Arabia Saudita	Antiviral	Favipiravir	Placebo	Ainda não recrutando	09/07/2020	King Abdullah International Medical Research Center; Ministry of Health, Saudi Arabia
6	NCT04465695/China	Imunomodulador; Hansenostático	Interferon beta-1b; Clofazimine	Clofazimine	Recrutando	10/07/2020	The University of Hong Kong
7	NCT04466670/Brasil	Anticoagulantes	Heparina não fracionada; Enoxaparina	Heparina não fracionada nebulizada	Recrutando	10/07/2020	University of Sao Paulo General Hospital
8	NCT04466540/Brasil	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Recrutando	10/07/2020	Hospital Alemão Oswaldo Cruz; EMS S/A; Hospital do Coracao; Hospital Israelita Albert Einstein; Hospital Sirio-Libanes; Hospital Moinhos de Vento; Brazilian Research In Intensive Care Network
9	NCT04463264/ Argentina	Antiparasitário	Nitazoxanida	Placebo	Recrutando	09/07/2020	Laboratorios Roemmers S.A.I.C.F.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
10	NCT04466657/Nigeria	Suplemento de dieta	Terapia antioxidante (glutationa reduzida, N-acetilcisteína, superóxido dismutase e lactoferrina bovina e imunoglobulinas)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	10/07/2020	Obafemi Awolowo University; Borno State Ministry of Health; Ogun State Ministry of Health; Abia State Ministry of Health; Sokoto State Ministry of Health; Benue State Minsitry of Health; University of Calabar Teaching Hospital
11	NCT04463602/México	Tratamento de anemia	Desidustat	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	09/07/2020	Cadila Healthcare Limited
12	NCT04463420/Irã	Medicamento herbal	PHR160 Spray	Placebo	Recrutando	09/07/2020	Baqiyatallah Medical Sciences University
13	NCT04466280/Irã	Antimalárico	Hidroxicloroquina;	Mucodentol	Recrutando	10/07/2020	Baqiyatallah Medical Sciences University
14	NCT04466241/ Côte D'Ivoire	Antiviral; Anti-hipertensivo	Lopinavir/Ritonavir + Telmisartana; Lopinavir/ Ritonavir + Atorvastatina	Lopinavir/Ritonavir	Ainda não recrutando	09/07/2020	French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS)
15	NCT04463004/EUA	Anticorpo monoclonal	Mavrilimumab	Placebo	Recrutando	09/07/2020	Virginia Commonwealth University; Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd.
16	NCT04466098/EUA	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais	Placebo	Ainda não recrutando	10/07/2020	Masonic Cancer Center, University of Minnesota

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos de Baricitinibe em Pacientes com Infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia Celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de Eficácia da Vacina Oral da Pólio (VOP) na Prevenção da COVID-19 em Adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo Clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) Em Pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com Covid-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972